

## Chitosan sponge, for protecting wounds and stopping bleeding - comprises sponge which is insol. in water or aq. soln. of acetic acid

**Patent Number : JP63090507**

*International patents classification : C08B-037/08 A61L-015/01 A61L-015/16*

**• Abstract :**

JP63090507 A Chitosan sponge is insol. in water or 2 % aq. soln. of acetic acid and has void content of at least 80 %.

USE/ADVANTAGE - Used for protecting wounds and stopping bleeding. It has high wet strength and dissolving resistance to exuded blood and body fluids and good haemostatic effect.

In an example chitosan powder (of 10 g) is suspended in distilled water (970 ml). Glacial acetic acid (20 ml) is added to the suspension. They are stirred for 2 hr and filtered to obtain a chitosan soln. Na dodecyl alcohol sulphate (of 0.5 g) is added to the chitosan soln. (of 400 g). The mixt. is violently stirred to foam the chitosan soln. and extruded from a cylinder (dia. 1.5 cm) into methanol contg. 4 w/v % of NaOH to coagulate the chitosan soln. in columnar shape. The coagulated prod. is washed with water and methanol, immersed in a mixt. of methanol (of 950 g) and acetic anhydride (of 50 g), stirred at 60 deg.C for 4 hr., washed with methanol and water and freeze-dried to obtain a columnar chitosan sponge. It has void content 96 % and wet strength 2.8 g/mm2. It does not dissolve in water or in 2 % aq. soln. of acetic acid at 25 deg.C even after being soaked for 6 hr..

**• Publication data :**

Patent Family : JP63090507 A 19880421 DW1988-22 5p \* AP:  
1986JP-0236622 19861003

JP95051603 B2 19950605 DW1995-27 C08B-037/08 4p FD:

Based on JP63090507 AP: 1986JP-0236622 19861003

Priority n° : 1986JP-0236622 19861003

Covered countries : 1

Publications count : 2

**• Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (NIRA ) UNITIKA LTD

**• Accession codes :**

Accession N° : 1988-150559 [22]

Sec. Acc. n° CPI : C1988-067120

Sec. Acc. n° non-CPI : N1988-114969

**• Derwent codes :**

Manual code : CPI: A10-E09 A12-S04  
A12-V03A A12-V03B A12-V03C1 D09-  
C04B

Derwent Classes : A11 A96 D22 P34

**• Update codes :**

Basic update code : 1988-22

Equiv. update code : 1995-27

**XP-002151162**

D2

Page:

Verfahren ?

111: 12542b Chitosan sponges as surgical dressings. Motosugi, Kenzo; Yamaguchi, Yasuhiko; Kibune, Koji (Unitika Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 90,507 [88 90,507] (Cl. C08B37/08), 21 Apr 1988, Appl. 86/236,622, 03 Oct 1986; 5 pp. Chitosan sponges are prep'd. for use as a wound dressing and a topical hemostatic. Chitosan powders (10g) were dispersed in 970 mL distd. water by adding 20 mL of glacial AcOH, and the highly viscous soln. was filtered through 1480 mesh screen. The obtained transparent chitosan soln. (100g) was treated with 0.5 g dodecyl sulfate and methanol-NaOH soln. to coagulate the chitosan. The chitosan was washed with MeOH, anhyd. AcOH, and distd. water and freeze-dried. The obtained sponge had a porosity of 96% and a wet strength of 2.8g/mm<sup>2</sup>. The sponge was applied to a freshly excised wound on rabbit's back and covered with cotton gauze; it still kept porosity after 7 days of application and allowed the exudate to penetrate and being absorbed by the gauze.

10 g Chitosan



970 mL Wasser

+

20 mL AcOH



10 Gew %

⑩ 日本国特許庁(JP) ⑪ 特許出願公開  
 ⑫ 公開特許公報(A) 昭63-90507

⑬ Int. Cl.

C 08 B 37/08  
A 61 L 15/01

識別記号

庁内整理番号

6779-4C  
6779-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)4月21日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 キトサンスポンジ

⑯ 特 願 昭61-236622

⑰ 出 願 昭61(1986)10月3日

⑱ 発 明 者 本 杉 健 三 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究  
 所内  
 ⑱ 発 明 者 山 口 泰 彦 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究  
 所内  
 ⑱ 発 明 者 木 船 紘 爾 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究  
 所内  
 ⑲ 出 願 人 ユニチカ株式会社 兵庫県尼崎市東本町1丁目50番地

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

キトサンスポンジ

## 2. 特許請求の範囲

- (1) 水及び2%酢酸水溶液に不溶であり、かつ、  
 気孔率が80%以上であるキトサンスポンジ。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規かつ有用なキトサンスポンジに関するものであり、さらに詳しくは、特に医用分野において、創傷保護用あるいは外用止血用スポンジとして有用なキトサンスポンジに関するものである。

(従来の技術)(発明が解決しようとする問題点)

外用止血用スポンジとしては、ゼラチンスポンジが実用化されている。ゼラチンは、本来水溶性であるため、血液や体液などにより湿潤すると速やかに溶解する。そこで、ホルムアルデヒド、ジアセチル、グリオキザールなどのタンパク変性剤

を用いて改質されたゼラチンスポンジが市販されている。

しかしながら、このように改質されたゼラチンスポンジも、まだ湿潤時の強度が低いため、血液や体液などで湿潤した場合には、創傷保護材としての機能を失うという欠点があった。

キチンスポンジとしては、例えば、第1回国際キチン・キトサン会議記録集(Proceedings of the First International Conference on Chitin/Chitosan)300ページ、16~24行に、セルローズビスコース法と同様な工程により得られたキチン溶液に硫酸ナトリウムを混合し、その溶液を凝固した後、硫酸ナトリウムを溶出させるというスポンジの製造方法が記載されている。また、本発明者らは、キチン溶液に水溶性高分子物質を添加混合し、その混合液を凝固して得られたキチン成形体から水溶性高分子物質を溶出除去するという、湿潤強度の高いキチンスポンジの製造方法を確認した(特開昭61-53339号)。

しかしながら、このようにして得られたキチン

明63-90507 (2)

スポンジは、止血効果が弱いという欠点があった。

そこで、先に本発明者らは、水に不溶であり、希酢酸水溶液に溶解するキトサンスポンジを提案した（特願昭61-11426号）。

しかしながら、このキトサンスポンジは、キチンスポンジと比較して止血効果の点では改良されていたが、例えば深度の皮膚欠損傷などのように創部の滲出液が多い場合には融解してしまうという傾向があった。すなわち、外用スポンジとしては、より湿潤時にも堅牢な構造を保持するとともに止血効果を有し、さらに創部の滲出液に融解しないという性質が望まれていた。

キトサンの成形技術に関しては、例えば、特開昭59-116418号公報にキトサン繊維及びフィルムの製造法が、特公昭59-30722号公報には粉粒状多孔質キトサンの製造方法が記載されている。しかしながら、キトサンスポンジについては何も記載されていない。

本発明の目的は、湿潤強度と止血作用と融解耐性を具備した新規かつ有用な外用スポンジを提供

することにある。

（問題点を解決するための手段）

本発明者らは、上記のごとき目的を達成すべく鋭意検討の結果、キトサンをスポンジ状に成形したのち、酸無水物にて処理することにより、十分満足すべき外用スポンジが得られるという事実を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、水及び2%酢酸水溶液に不溶であり、かつ、気孔率が80%以上であるキトサンスポンジを要旨とするものである。

本発明におけるキトサンとは、グルコサミンからなるか、あるいはグルコサミンと少量のN-アセチルグルコサミンとからなる高分子化合物であり、水に不溶であって、希酢酸水溶液には溶解するものをいう。希酢酸水溶液の好ましい濃度は、0.1~10v/v%であり、特に2v/v%が好ましい。本発明におけるキトサンは、例えばその0.5gを100mlの2v/v%酢酸水溶液に添加し、室温で少なくとも3時間攪拌すると、均一で粘性のある液体となるような性質をもっている。工業

的には、主としてカニ、エビなどの外骨格を脱灰、脱タンパクして得られるキチンを、さらに脱N-アセチル処理することにより得られる。

本発明のキトサンスポンジは、以下の方法によって製造することができる。

まず、キトサン粉末を希酢酸水溶液に溶解する。キトサンは、グルコサミンからなるか、あるいはグルコサミンと少量のN-アセチルグルコサミンとからなる高分子化合物であり、工業的には、主としてカニ、エビなどの外骨格を脱灰、脱タンパクして得られるキチンを、さらに脱N-アセチル処理することにより得られる。用いる希酢酸水溶液の好ましい濃度は20v/v%以下、さらに好ましくは10v/v%以下、最適には1~5v/v%の範囲である。上記希酢酸水溶液に溶解するキトサン濃度は、用いるキトサンの重合度により異なるが、好ましくは30%以下、さらに好ましくは20%以下、最適には1~10%の範囲である。溶解する際の具体的方法は、水にキトサン粉末をよく分散させた後、攪拌しながら所定量の酢酸を添

加することにより、均一なキトサン溶液を得ることができる。不溶解分がある場合には濾過により除去し、透明で均一なキトサン溶液を得ることができる。

ついで、このようにして得られたキトサン溶液を凝固し、多孔性にする。そのためには、例えば次の二つの方法をあげることができる。一番目の方法は、キトサン溶液を、例えば界面活性剤、化学的発泡剤、あるいは気体吹込みなど、何らかの方法により発泡させたのち凝固する方法であり、番目の方法は、キトサン溶液に粉末状固体物質を添加して、よく分散させてから凝固し、次いで粉末状固体物質を除去する方法である。

一番目の方法において、キトサン溶液を発泡するに際し用いられる発泡剤としては、例えば石ケン（高級脂肪酸塩、一般式： $\text{RCOO}^-\text{M}^+$ ）、硫酸化物（高級脂肪列アルコールの半硫酸エステル、一般式： $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{O}^-\text{M}^+$ 、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、スルホン化物（ $\text{RSO}_3\text{O}^-\text{M}^+$ ）、アルキルスルホン化物、アルキルアリルスルホン

## 特開昭63-90507 (3)

化物、アミドスルホン化物、エステルスルホン化物およびニトロシルスルホン化物などのアニオン性界面活性剤や種々のカチオン性界面活性剤、さらにスパン(商品名)系、ツィーン(商品名)系、シヨ塘の脂肪酸エステル、脂肪酸の多価アルコールエステル、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステルなどの非イオン性、および両性の界面活性剤などがあげられる。その他、酢酸水溶液と反応して発泡するような物質として、例えば炭酸カルシウムなどを添加してもよく、さらに空気、チッ素、炭酸ガスなどの気体を直接キトサン溶液に吹込んで発泡させてもよい。発泡剤の添加量は、キトサン溶液が発泡する量であればよく、好ましくは重量比でキトサン溶液の50%以下、さらに好ましくは10%以下、最通には0.01~5%の範囲である。

以上述べた方法、あるいはそれらの組合せの方法により発泡させたキトサン溶液を凝固するには、凝固液と接触させればよい。凝固液としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの

アルコール溶液や、アルカリ性溶液が好ましく用いられる。その具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムあるいはアンモニアを含んだ水またはアルコール溶液があげられる。凝固液として、例えば水酸化ナトリウム水溶液を用いる場合、その好ましい濃度は40w/v%以下、さらに好ましくは20w/v%以下、最通には1~10w/v%の範囲である。凝固したのち、水あるいは各種溶剤で洗浄し、湿潤したキトサンスポンジを得ることができる。

二番目にあげた方法では、キトサン溶液に粉末状固体物質を添加するが、その物質は水溶性であることが好ましく、さらに好ましくは、常温では水に不溶であるが、熱水には溶解するという性質をもつものである。このような物質の具体例としては、水溶性高分子物質があり、例えばポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、寒天粉末、可溶性デンプンなどがあげられる。これらの粉末を、キトサン溶液に対して重量比で0.2~5倍の割合に添加し、

均一に混合したのち、凝固液と接触させて凝固する。凝固したのち、水溶性高分子物質を溶解除去するために、好ましくは80℃以上の熱水処理を繰り返して湿潤したキトサンスポンジを得ることができる。この二番目の方法は、前記一番目の方法と比較し、湿潤強度の高いキトサンスポンジが得られるという点で有利である。

本発明のキトサンスポンジを得るには、以上述べたような方法により得られたキトサンスポンジを、ついで酸無水物にて処理すればよい。

酸無水物処理は、キトサンの遊離アミノ基を部分的にアシル化するための処理であり、酸無水物としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水n-酪酸、無水iso-酪酸、無水n-カプロン酸、無水ヘプタン酸、無水マレイン酸、無水グルタル酸、無水安息香酸などがあげられる。

酸無水物による処理は、キトサンスポンジと酸無水物とを接触させることによって行うことができる。例えば、酸無水物を含む溶液にキトサンスポンジを浸漬することによって行うことができる。

その場合の好ましい溶剤としては、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ブチルアルコールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系有機溶剤があげられる。

酸無水物の使用量は、キトサンスポンジ1重量部(乾燥重量)に対し、0.1~100重量部が好ましく、さらに好ましくは0.2~10重量部である。処理温度は、好ましくは20~80℃であり、処理時間は、好ましくは5分~10時間、さらに好ましくは30分~6時間である。

処理後はキトサンスポンジを有機溶剤あるいは水によって洗浄し、ついで乾燥すればよい。乾燥方法としては、その多孔性を損なわない点でとくに凍結乾燥法が好ましい。

以上述べた方法により得られる本発明のキトサンスポンジは、2%酢酸水溶液に不溶であり、かつ、気孔率が高いという特徴をもっている。こ

## 特開2003-90507(4)

で2%酢酸水溶液とはイオン交換水又は蒸留水に氷酢酸を2v/v含有する水溶液を意味し、本発明のキトサンスポンジは、25℃のこの2%酢酸水溶液に浸漬したとき、少なくとも6時間経過後も溶解せずにその形態を保つという性能を有する。また、ここで気孔率とは、キトサンスポンジの単位重量あたりに含まれる細孔容積の、スポンジ全体の容積に対する割合を百分率で表示したものである。例えば、スポンジの容積がA㎤で、そのスポンジ内部の細孔容積がB㎤である場合には、気孔率は $B/A \times 100(\%)$ となる。本発明のキトサンスポンジは、気孔率が、80%以上、好ましくは90%以上、最適には95%以上である。

## (実施例)

次に実施例をあげ、本発明をさらに具体的に説明する。

## 実施例1

キトサン粉末(新日本化学製)10gを970mlの蒸留水に懸濁し、約30分間室温で攪拌し

溶解しなかった。

## 実施例2

キトサン粉末25gを955mlの蒸留水に懸濁し、約30分間室温で攪拌したのち、20mlの氷酢酸を加え、さらに約3時間室温で攪拌した。得られたキトサン溶液を1480メッシュのステンレスネットを用いて濾過し、透明なキトサン溶液を得た。

キトサン溶液100gをビーカーにとり、50gのポリビニルアルコール(ポパールUF-170GS、ユニチカケミカル製：重合度170、ケン化度95モル%以上)を添加して攪拌し、均一に分散させた。次いで、減圧下で脱泡したのち、ガラス板上に約5mmの厚みに流延し、4w/v%水酸化ナトリウム水溶液に浸漬して凝固させた。ガラス板からはがし、115℃の熱水処理を繰り返してポリビニルアルコールを溶出除去した。ついでメタノールで洗浄したのち、メタノール1900gと無水酢酸100gとの混合溶液中に浸漬し、

たのち、20mlの氷酢酸を加え、さらに2時間室温で攪拌した。得られた粘性の高いキトサン溶液を1480メッシュのステンレスネットを用いて濾過し、透明なキトサン溶液を得た。

キトサン溶液100gをビーカーにとり、0.5gのドデシル硫酸ナトリウム粉末を加え、微しく攪拌してキトサン溶液を発泡させたのち、直径1.5cmのシリンダーから4w/v%の濃度に水酸化ナトリウムを含むメタノール中に押し出し、キトサン溶液を円柱状に凝固させた。このものの水洗を繰り返し、ついでメタノールで洗浄したのち、メタノール950gと無水酢酸50gの混合溶液中に浸漬し、60℃で4時間ゆるやかに攪拌した。ついでメタノールで洗浄し、さらに水洗したのち凍結乾燥して、円柱状のキトサンスポンジを得た。

このようにして得られたキトサンスポンジの気孔率は96%であり、湿潤強度は2.8g/mm<sup>2</sup>であった。また、このキトサンスポンジは水には溶解せず、25℃の2%酢酸水溶液に6時間浸漬してもわずかに膨潤するものの円柱状の形態を保ち

60℃で3時間ゆるやかに攪拌した。ついでメタノールで洗浄し、さらに水洗したのち凍結乾燥して、シート状のキトサンスポンジを得た。

このようにして得られたキトサンスポンジの気孔率は97%であり、湿潤強度は3.0g/mm<sup>2</sup>であった。また、このキトサンスポンジは水には溶解せず、25℃の2%酢酸水溶液に6時間浸漬しても形態を保ち溶解しなかった。

## 参考例1

酸無水物処理を行わなかったキトサンスポンジと、本発明のキトサンスポンジとの創傷保護材としての融解耐性を比較した。

本発明のキトサンスポンジとしては、実施例2に記載の方法で得られたシート状スポンジを用いた。比較のため用いる酸無水物処理を行わなかったキトサンスポンジとしては、実施例2に記載の方法において、酸無水物処理のみを行わなかったものを用いた。すなわち、ポリビニルアルコールを溶出除去したのち、水洗し、凍結乾燥した

特開昭63-90507(5)

ものを用いた。

体重約2.5kgの家兎の背毛をそり、左右一対の創皮創(5cm×5cm)を作った。右側に本発明のキトサンスポンジを貼付し、左側に比較例の未処理のキトサンスポンジを貼付したのち、木綿ガーゼをこれに当て、粘着テープで固定した。創部からの滲出液によりガーゼが汚れるため、ガーゼを毎日交換したが、貼付後2日目頃から比較例のスポンジは融解が始まり、4日目では創部の貯留液と区別できない状態となり、創傷保護材としての機能を完全に失っていた。これに対し、本発明のスポンジは、7日間経過後も目視により融解を認めず、構造的にもしっかりとした多孔性を保ち、創部滲出液を遅滞なく上部のガーゼに吸収させるという機能を保ち続けた。

(発明の効果)

本発明のキトサンスポンジは、高い湿潤強度と優れた止血効果とを具備し、さらに創部滲出液に対する融解耐性を有する。したがって、深度の皮膚欠損創など滲出液の多い創部に使用した場合に

も、長時間にわたるスポンジ状構造を維持でき、滲出液の貯留を防ぐという創傷保護材として大きな利点を備えたものである。

特許出願人 ユニチカ株式会社